

京都薬品工業における 改正GMP省令対応

2022年12月9日

京都薬品工業株式会社
信頼性保証本部
田中 俊吉

発表内容

1. 会社紹介

2. 改正GMP省令対応

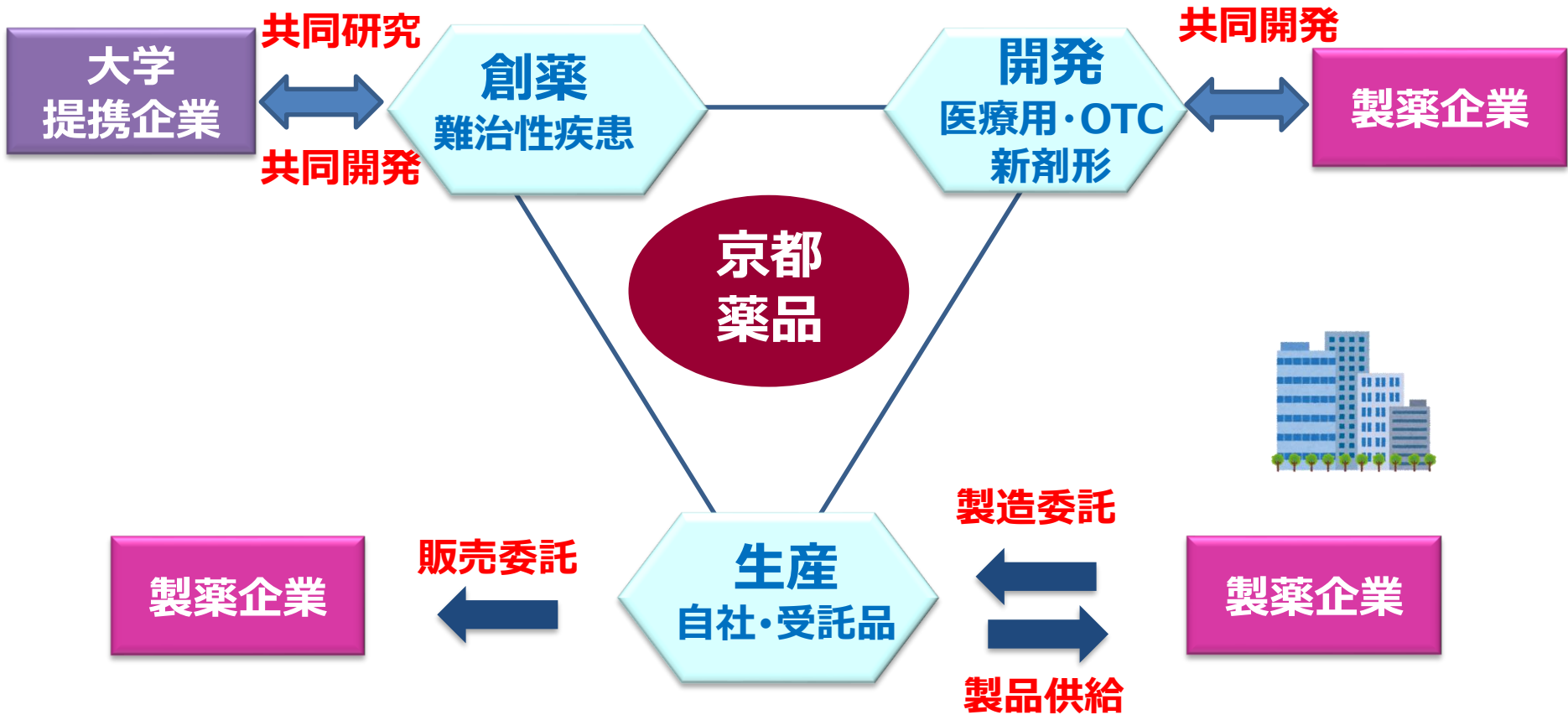
1. 会社紹介

会社概要

- **事業内容** 医薬品の開発および製造
- **本社** 京都市中京区
- **創立** 1946年9月5日
- **売上高** 59億円 (2022年5月期)
- **代表者** 北尾 誠史
- **従業員** 約300人

事業展開

アライアンス型の創薬・開発・生産事業展開

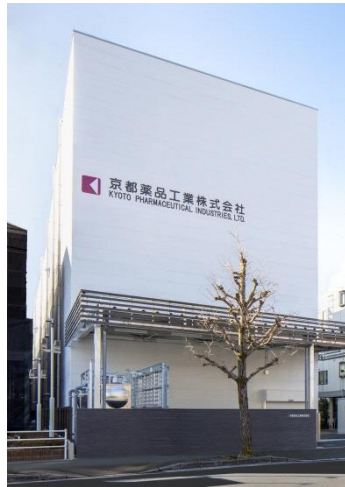


事業所

長田野工場（京都府福知山市）



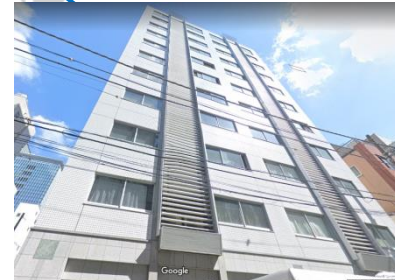
本社（京都市中京区）



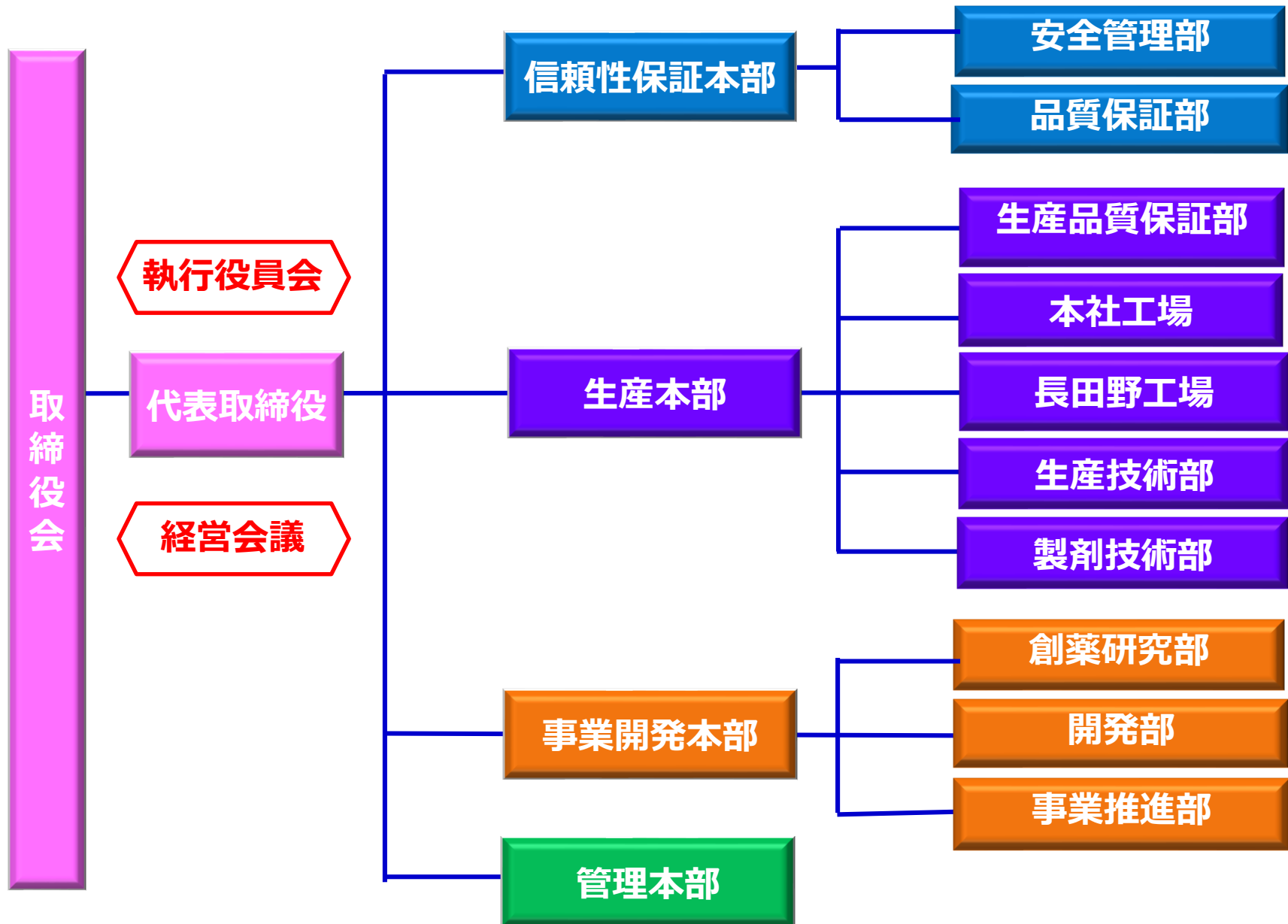
本社工場

京都府

東京事務所



組織図



2. 改正GMP省令対応

～高品質・安定生産を目指して～

改正薬機法対応

■ 中期経営計画ビジョン

独自の発想と運用により、中小製薬企業の中でトップクラスの高品質かつ効率的な生産体制を確立し、安定供給と製品開発により社会への貢献を果たす。

■ 法令遵守規定制定。 全社集会で発表・周知徹底。

責任役員・部門責任者・従業員一体となって法令を遵守し高品質医薬品を生産・供給する。

改正GMP省令対応

改正GMPに明記された事項は、いずれも改正前から実施しているが、より厳密かつ的確に対応するよう改善に努めている。

- ① 承認事項遵守
- ② 品質リスクマネジメント
- ③ QA部門設置
- ④ データインテグリティ
- ⑤ 交差汚染防止
構造設備共用
- ⑥ 参考品・保存品管理
- ⑦ OOS処理
- ⑧ 安定性モニタリング
- ⑨ 製品品質の照査
- ⑩ 原料等の供給者管理
外部委託業者の管理
- ⑪ 変更マネジメント
- ⑫ 逸脱管理
- ⑬ 品質システム

① 承認事項の遵守

防止すべき事象

製造・試験において、原料、製造方法、試験方法、工程管理、品質規格、原材料、規格等が承認書の記載と異なる。



取り組み

- 承認事項厳守意識の徹底。不具合発生時に都度声を上げる風土の醸成。
- 開発・製造・QC緊密連携。技術移転時のスキル・機器の摺り合わせ。
- QAによる標準製造方法・指図書，試験方法・記録書フォーマットの承認。
- 定期的齟齬調査。

② 品質リスクマネジメント

リスク発生機会

- ・ 変更管理
- ・ 逸脱発生（CAPA含む）
- ・ バリデーション（再開時含む）
- ・ 製品品質の年次照査
- ・ 供給者管理
- ・ 品質情報処理
- ・ OOS発生
- ・ その他

変更等承認
製造中断
製造再開
製品回収

報告・評価

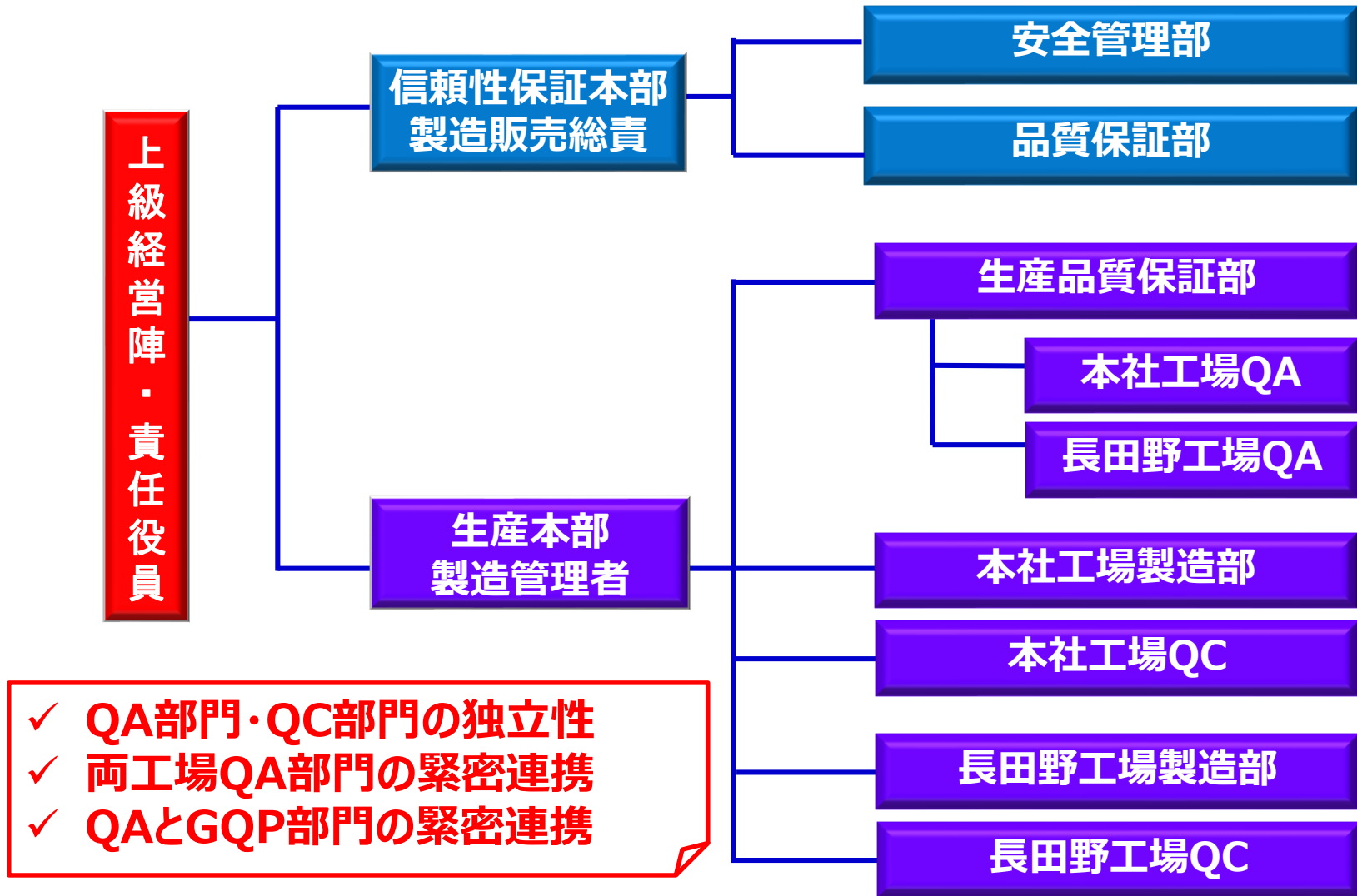
- ・ リスク発生時QAに即時報告。
- ・ 上級経営陣・責任役員に報告。
- ・ 欠陥モード影響解析(FMEA法)等で評価。
- ・ 月例品質検討会でリスク発生機会の有無確認。

措置迅速決定

月例・年次
マネジメントレビュー

③ QA部門設置

従来から生産本部内に独立したQA部門・QC部門設置



④ データインテグリティ

防止すべき事象

- 不適切な記録作成（ALCOA+の逸脱）。
- 不適切な分析機器の操作権限設定。
- 電子データの管理，記録書類の発行管理。
- 文書，検体の保管・出納管理。
- 非校正器具・機器の使用。



対応強化

- ALCOA+ の徹底教育（導入教育および定期教育強化）。
- QAによる定期的文書・記録類確認。
- 分析機器の権限設定明確化。
- データインテグリティ対応分析機器に更新。電子データの集中管理を目指す。
- メモ用紙の持込制限。終業後，文書・記録類を保管場所に返却。
- 検体の出納管理を徹底。
- 使用器具・機器は全て定期的に校正する。

⑤ 交叉汚染防止 構造設備の共用等の管理

設備対応

- ・ 製剤・包装・その他の3種のゾーニング.
- ・ 切り替え時の洗浄・清掃の徹底.
- ・ ヒト・モノの動線を区別, モノ専用の出入口を設置.
- ・ エアシャワーの完備.
- ・ 作業室・廊下差圧の管理.



その他の対応

- ・ 切り替え時には上下作業衣クリーニング.
- ・ 作業室入退室時に粘着ローラー.
- ・ 秤量時は, 品目ごとに清掃・粘着ローラー・手袋交換.
- ・ パレットおよび台車はエリア内外で専用化.



⑥ 参考品・保存品

基本対応

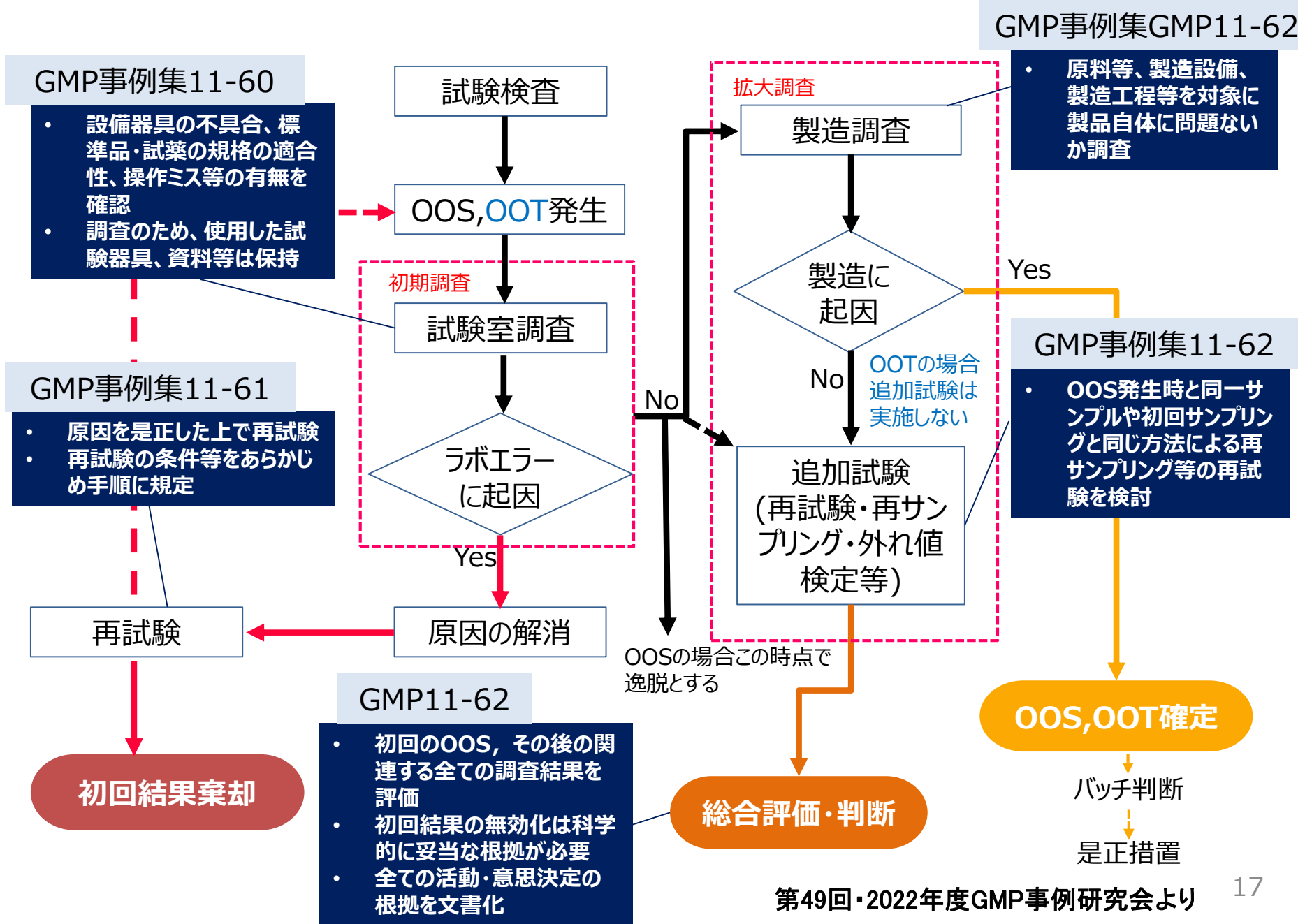
- 最終製品，原薬，添加剤，直接・表示資材が保管対象。
- 製品・ロットごとに承認された保管条件で保管。
- 適切な場所に保管し，厳格に出納管理。



対応強化

- 保管開始時，使用時および廃棄時に数量確認厳守。
- 保管エリアを拡大し，わかりやすい収納保管に努める。
- 責任者による巡回．在庫と記録の定期照合。

⑦ OOS処理：スキーム



⑦ OOS処理

基本対応

- 定められた手順で速やかに原因究明，必要に応じて再試験実施。
- 製造起因・ラボエラー起因の場合は，再発防止措置実施。
- ラボエラーが推定され，検証後に再試験で規格内となった場合は総合的に評価・判断。



対応課題

- 密着した技術指導，ビデオ教育等で操作・手技完全習得を目指す。
- 試験方法の改良や自動化で個人差が出ないように改善を図る。

⑧ 安定性モニタリング

防止すべき事象

- 安定性モニタリングにおいてOOSが発生した場合，出荷済製品への対応より検証を優先してしまう。
- 安定性モニタリングのトレンドで今後規格逸脱が発生する可能性があるにも関わらず，対応を検討しない。
- 出荷製造試験優先で，安定性モニタリング試験が後回しになる。



対応強化

- 安定性モニタリングにおけるOOSは健康被害リスクに直結することの徹底教育。
- 試験結果および経時推移のグラフをQAに報告する。
- OOSの場合，直ちに上級経営陣およびGQPに報告して協議。
- 安定性モニタリング試験優先で生産計画や試験計画を立案。試験遅延を避ける。
- ラボエラーが推定された場合の再試験は直ちに実施する。

⑨ 製品品質の年次照査

基本対応

- 生産ロット数の多い製品は6か月に1回の実施。
- 全製品を四半期ごとに振り分けて集中的に実施。
- 適宜品質リスクマネジメント, CAPA, バリデーションを実施。



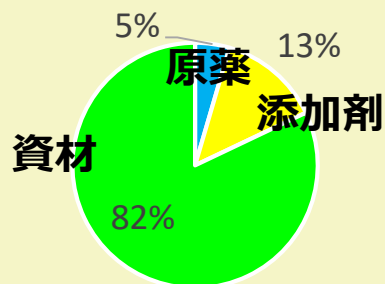
対応強化

- 照査進捗状況は上級経営陣・責任役員に毎月報告。
- 年次照査を締め切り時期にまとめて行わず、毎月照査を進めることで、データを継時的かつ総合的に考察でき、効率化・実効性向上。

⑩ 原料等の供給者・外部委託業者の管理

基本対応

- 現在原薬44種，添加剤130種，資材796種，外部委託業者7社を管理。
- 製造責任者・品質管理責任者経験のベテラン社員が監査専任対応。
- 監査実施頻度は1～6年毎。



リモート監査

実地監査

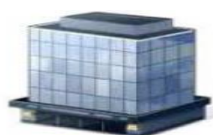


対応課題



- 海外製造業者等，取決め締結や監査困難な場合の対応→輸入業者の管理
- 両工場およびGQPが原材料管理を重複して実施

京都薬品



製販・GQP



工場・QA

取決め・
定期的確認



一元管理
作業分担



原材料メーカー

⑪ 変更マネジメント

変更事項例

- 原材料の製造所および製造法の変更.
- 製造および試験設備の追加および変更.
- 製造条件や工程管理値の変更.
- 公定書改正等による試験方法の変更.
- 包装資材の材質変更.



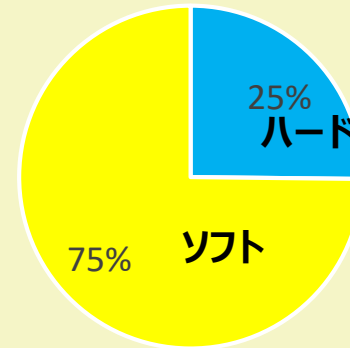
当社の変更対応

- 変更事項を速やかにQAに報告.
- 変更審議会で品質および承認書への影響評価 (リスクアセスメント).
- 変更後に品質に対する影響を再度確認する.
- 月例品質検討会で変更事項の有無を確認.
- 変更事項の漏れがないように教育を徹底.

⑫ 逸脱管理

逸脱例

- 工程管理，品質規格の逸脱。
- 製造および試験における設定外の現象。
- 作業手順逸脱（ヒューマンエラー）。
- 機器の故障。
- 天災，火災，事故など外部要因による場合。



逸脱の内訳（本社工場2021年）



当社の逸脱対応

- 逸脱事象は全て速やかにQAに報告し，QAが逸脱への対応を該当部門に指示。
- 重大な逸脱は直ちにQA, GQP, 上級経営陣に報告するとともに，GMP委員会を開催し，逸脱対応及びCAPA内容を決定，該当部門に指示。
- 速やかに他ロット，他製品への影響調査の実施。
- 年次マネジメントレビューで再発防止の実効性確認。

⑬ 品質システム：品質方針・品質目標

品質方針：『企業の品質に関する全体的な意図及び方向を記述』

品質目標：『品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換するための手段』

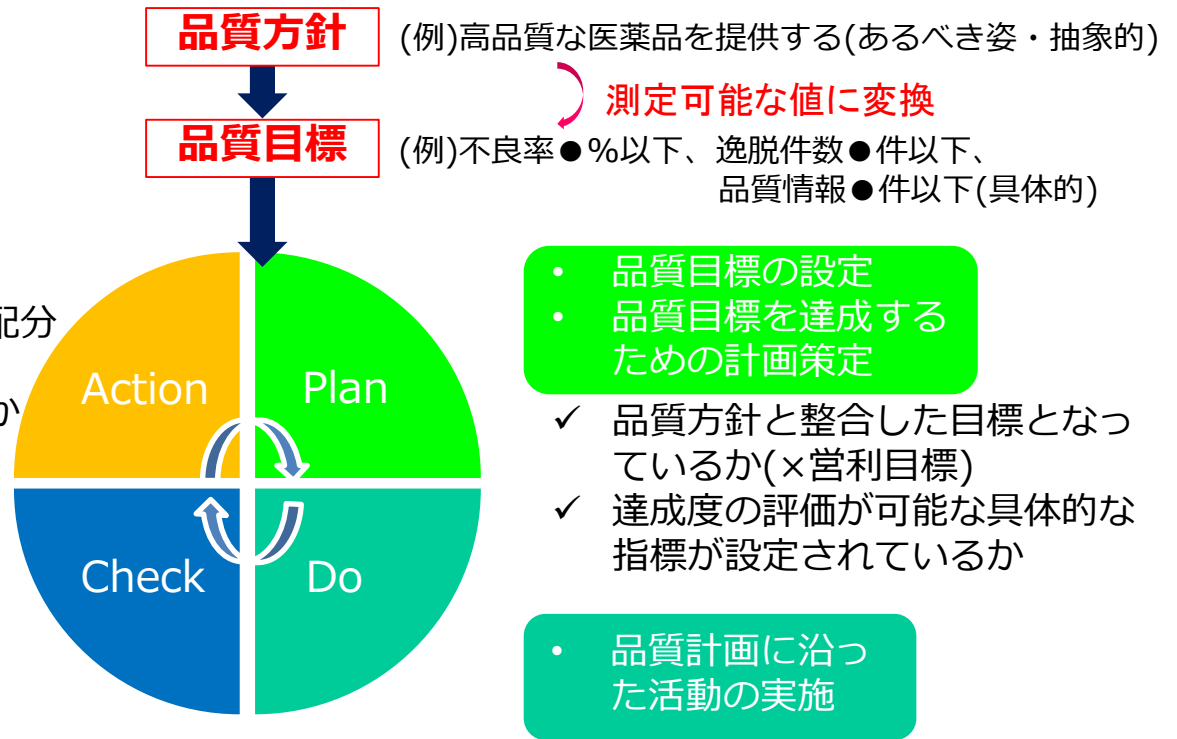
● 品質方針・目標に関するPDCAサイクルの例

- 達成状況に基づく改善
(資源の配分等)
- 品質目標の見直し

- ✓ 品質目標が未達の場合、資源の配分等の措置が講じられているか
- ✓ 必要に応じ目標を見直しているか

- 品質目標の進捗度の定期的な確認
- 達成度の評価

- ✓ マネジメントレビュー等で達成度を評価しているか



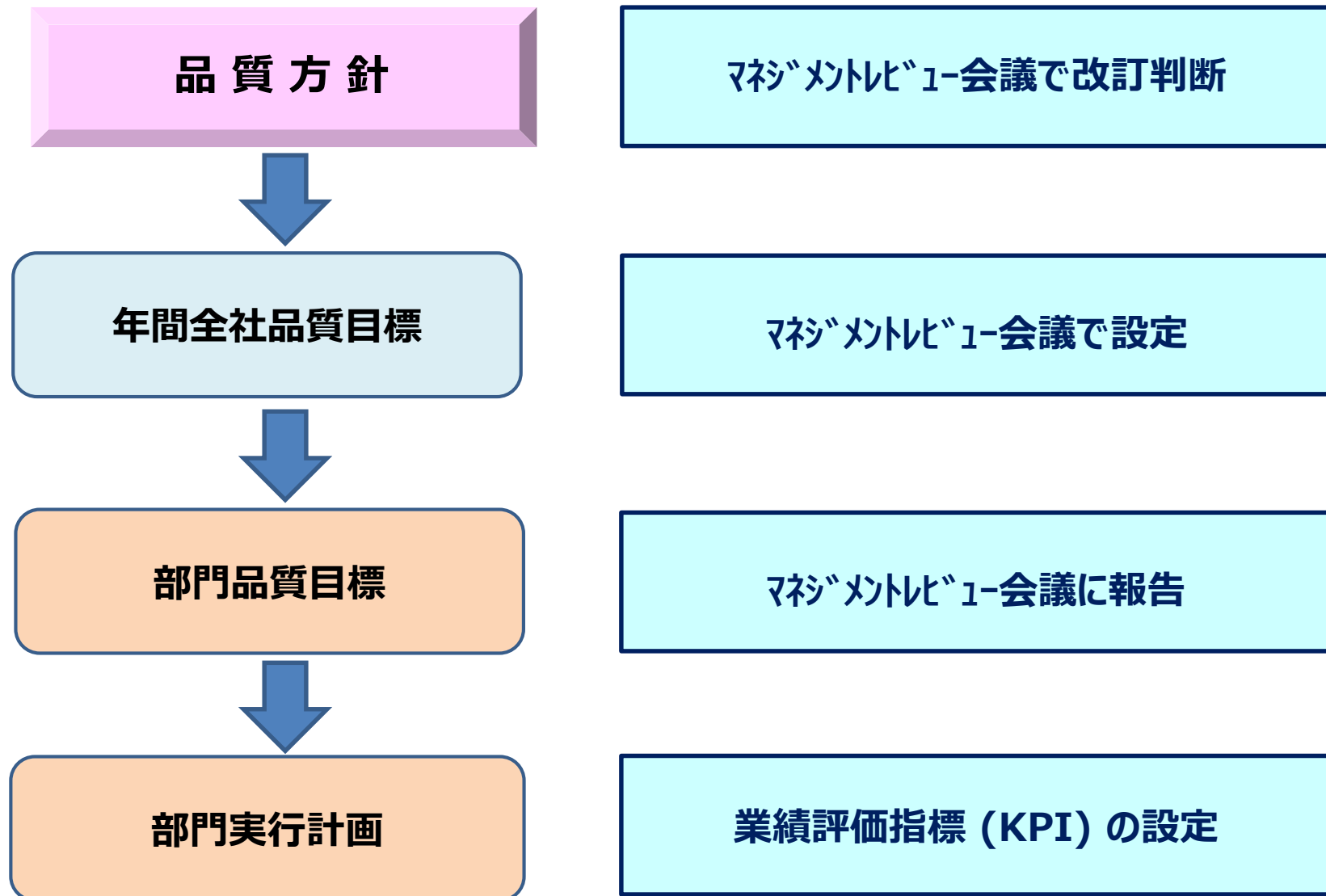
⑬ 品質システム：京都薬品の品質方針

社長が全社集会で品質方針を宣言し、各部門に周知徹底。

京都薬品工業株式会社は、高品質の医薬品を製造し、安定的に供給することにより、人々の命と健康を守り、社会に報恩することを使命としています。京都薬品工業株式会社の役員・従業員は、社会的責任を自覚し、高い倫理感を持って、法令・基準を遵守し、以下のように行動します。

1. 顧客（医療機関・患者さん）ニーズを把握し、高品質の製品を提供すると共に品質の改善とより良い製品の開発を推進します。
2. 品質保証体制の整備・充実を計り、適切な品質保証活動を推進します。
3. 役員・従業員の教育・研鑽を通じ、品質意識の維持・向上に努めます。
4. 品質維持および品質保証のために、適切に経営資源を配分します。

⑬ 品質システム：全社および部門品質目標



⑬ 品質システム：マネジメントレビュー

マネジメントレビューとは

『**医薬品品質システムが継続して
適切かつ実効的であることを確認する**』

- ◆ 製造業者等が製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムの定期的なレビュー結果を評価
- ◆ 品質マニュアルにマネジメントレビュー会議の開催頻度、情報のインプット、製造業者などからのアウトプットについて記述

マネジメントレビューを定期的かつ

確実に実施することも製造業者等の責務である

⑬ 品質システム：マネジメントレビュー変更

GMP省令改正を受けて、マネジメントレビューの仕組みおよび運用を見直した。上級経営陣・責任役員が参加する月例会議を開催し、品質システムの各要素の現況を共有化し、アウトプットの進捗を確認する体制とした。

変更前

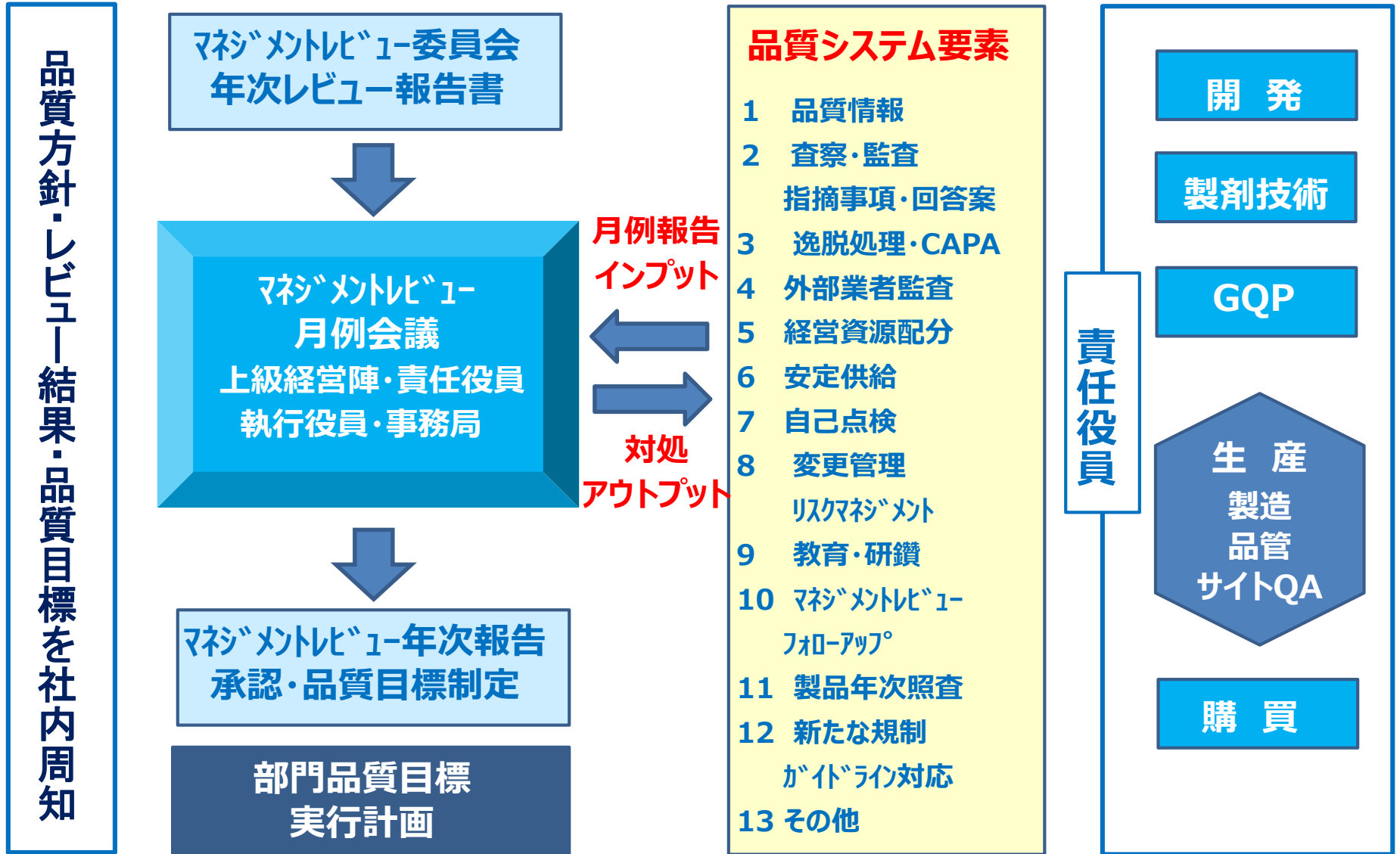
- ・部門責任者によるマネジメントレビュー推進委員会が主体。
- ・各部門内レビューを推進委員会が総括。
- ・上級経営陣に報告。承認を得る。



変更後

- ・上級経営陣・責任役員を含むマネジメントレビュー月例会議を開催
- ・責任役員が品質システム事項を報告。インプットとアウトプット確認。
- ・部門年次報告書提出。責任役員を含むレビュー委員会が年次レビュー。月例会議で承認。

⑬ 品質システム：マネジメントレビュー運用



最後に

- **製品の品質は、製造業の根幹である。医薬品の品質は健康に影響するため特に重要。**
- **法令・指導を活かし、医薬品の品質を守ることが製薬企業の社会的責任であり、使命である。**
- **京都薬品は、従来から省令改正事項に対応してきたが、改正の主旨および目的を正しく理解し更なる改善に努めていきたい。**
- **単に規制に対応するのではなく、真の品質意識を持ち形式や前例にとらわれず実効性第一の取組みを目指す。**
- **査察・監査の指摘事項件数や逸脱件数を年々減少させ、品質システムの機能性・稼働性向上を目指す。**

ご清聴ありがとうございました。

